

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Application of.: Zambrana, J., *et al.*  
Serial No: **10/522,697**  
Filed: 27 January 2005  
Title: NOVEL DERIVATIVES OF CYCLOALCANODIONES,  
METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR  
PHARMACOLOGICAL APPLICATIONS.  
Group Art Unit: 1626  
Examiner: Jason Michael Nolan  
Confirmation No: 1882  
Attorney Docket: **6102-000042/US/NP**  
Client Ref. No. CEPA I

---

Spanish Patent No. ES 2094690 A1 describes imide-piperazine derivatives having a general Formula (I) defined therein and their method of preparation. The derivatives are described as having an affinity and selectivity for serotonergic receptor 5-HT<sub>1A</sub> and adrenergic receptor  $\alpha_1$ , and are said to be useful for CNS disorders such as anxiety and depression, as well as hypertension.

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 094 690**

21 Número de solicitud: **9402396**

51 Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 207/452**

**A61K 31/495**

12

# SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **22.11.94**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.97**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.01.97**

71 Solicitante/s:  
**Universidad Complutense de Madrid**  
**Rectorado**  
**Avda. Séneca, 2**  
**28040 Madrid, ES**

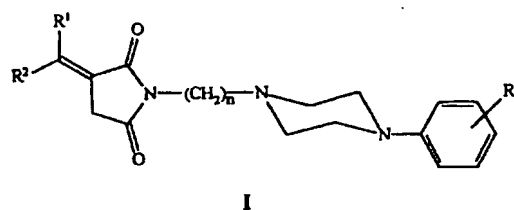
72 Inventor/es: **López Rodríguez, M<sup>a</sup> Luz;**  
**Morcillo Ortega, M<sup>a</sup> José;**  
**K. Rovat, Tandu;**  
**Fernández Velando, Esther;**  
**Rosado Samitier, M<sup>a</sup> Luisa y**  
**Oresanz Muño, Luis Miguel**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Nuevos derivados de imida-piperazinas.**

57 Resumen:

Nuevos derivados de imida-piperazinas.  
La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula I, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son fenilos o bifenil-2,2-diilo; n es igual a 1, 2, 3 ó 4; R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo o alcoxi.  
Se describen los diferentes métodos alternativos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan elevada afinidad y selectividad por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> y adrenérgico α<sub>1</sub>, lo que indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC (tales como la ansiedad y depresión), así como en el tratamiento de la hipertensión.



ES 2 094 690 A1

## DESCRIPCION

Nuevos derivados de imida-piperazinas.

La presente invención trata de nuevos compuestos de fórmula I, donde  $R^1$  y  $R^2$  son fenilos o bifenil-2,2-diilo; n es igual a 1, 2, 3 ó 4;  $R^3$  es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo o alcoxi.

Se describen los diferentes métodos alternativos de preparación de dichos compuestos, los cuales presentan elevada afinidad y selectividad por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> y adrenérgico  $\alpha_1$ , lo que indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC (tales como la ansiedad y depresión), así como en el tratamiento de la hipertensión.

## Antecedentes

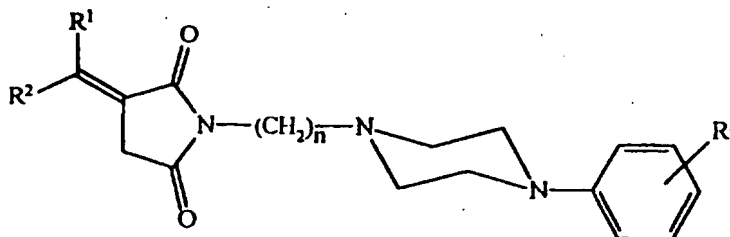
El conocimiento de la complejidad de la función de la serotonina (5-HT) como neurotransmisor en el sistema nervioso central ha crecido en los últimos años, de una manera espectacular (J.R. Fozard y R.R. Saxena (Ed.), *Serotonin molecular biology, receptors and functional effects*. Birkhauser, Verlag, Basel, Switzerland, 1991). El esfuerzo conjunto de la biología molecular, las técnicas de radioligandos, la electrofisiología y las técnicas bioquímicas han permitido la definición de los principales tipos de receptores para serotonina (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>). La familia de los receptores 5-HT<sub>1</sub> comprende los subtipos 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>1F</sub>, (el receptor 5-HT<sub>1C</sub> se ha reclasificado como un miembro de la familia 5-HT<sub>2</sub>) (P.P.A. Humphrey, P. Hartig y D. Hoyer, *Trends Pharmacol. Sci.* 1993, 14, 233).

Existen antecedentes sobre el importante papel que los agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub> juegan en el control de la ansiedad y de la depresión (M. Hamon, *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 36; P. Blier y C. Montigny, *Trends Pharmacol. Sci.* 1994, 15, 220). Hasta el momento, el único agonista 5-HT<sub>1A</sub> comercializado es la buspirona. Sin embargo, este fármaco carece de especificidad sobre dicho receptor, ya que es capaz de unirse a otros tipos de receptores (dopaminérgicos, adrenérgicos  $\alpha_1$ - y  $\alpha_2$ -, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)-benzodiazepinas y muscarínicos), sus propiedades farmacocinéticas no son óptimas y su duración de acción es corta (D.P. Taylor y S.L. Moon, *Neuropeptides* 1991, 19, 15; A.D. Levy y L.D. Van der Ker, *Life Sci.* 1992, 51, 83; K.V. Kastenhov y M.L. Crismon, *Clin. Pharm.* 1984, 3, 600). Por tanto, la búsqueda de agentes más selectivos constituye una interesante alternativa en el tratamiento de la ansiedad.

## Descripción

La presente invención se refiere a nuevos derivados de imida -piperazinas, los cuales han mostrado elevada afinidad por el receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub> y adrenérgico- $\alpha_1$ , siendo alguno de ellos selectivo de cada uno de estos receptores.

Los nuevos derivados de imida-piperazinas se representan mediante la fórmula general I:

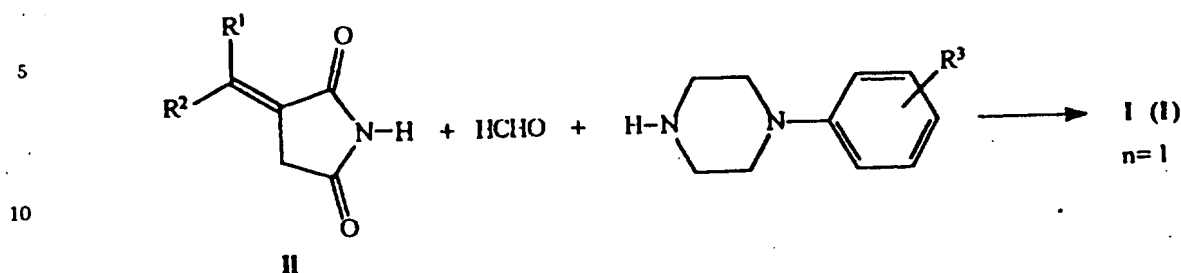


I

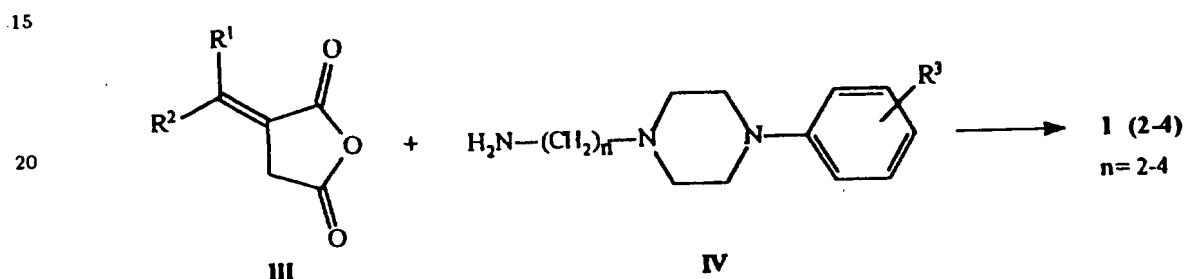
donde  $R^1$  y  $R^2$  son fenilos o bifenil-2,2-diilo; n es igual a 1, 2, 3 ó 4;  $R^3$  es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo o alcoxi.

Los compuestos de estructura general I se han obtenido siguiendo las rutas sintéticas representadas en el Esquema.

## Método A



## Método B



25 Los anhídridos de partida de fórmula III se han sintetizado por condensación de Stobbe de benzofenona o fluorenona según los métodos descritos por H. Stobbe, Ber., 308, 89 (1899); N. Campbell y A.E.S. Fairfull, *J. Chem. Soc.*, 1102 (1949).

30 La 3-difenilmetileno-2,5-dioxolano (IIa) se ha obtenido siguiendo el procedimiento descrito por O. Sadao y col., *Chem. Pharm. Bull.*, 24(6), 1362 (1976).

La síntesis de la 3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona (IIb) se ha llevado a cabo por condensación de la fluorenona con succinodinitrilo y posterior hidrólisis ácida del intermedio de reacción.

35 Las 1-( $\omega$ -aminoalquil)-4-arilpiperazinas (IV) se han sintetizado por reducción con  $\text{LiAlH}_4$  de los correspondientes nitrilos, obtenidos por reacción de los  $\omega$ -cloroalquilnitrilos con 1-arilpiperazinas.

40 Por reacción de Mannich de II con formaldehído y 1-arilpiperazinas (Método A) se han obtenido los compuestos de estructura general I (1) ( $n=1$ ).

La síntesis de I (2-4) ( $n=2-4$ ) se ha llevado a cabo por reacción de III con las correspondientes 1-( $\omega$ -aminoalquil)-4-arilpiperazinas (IV) en presencia de ácido acético (Método B).

45 Los compuestos que se describen presentan elevada afinidad y selectividad por el receptor  $5\text{-HT}_{1A}$  y adrenérgico  $\alpha_1$ , lo que indica su utilidad desde el punto de vista terapéutico en el tratamiento de trastornos en el SNC (tales como la ansiedad y depresión), así como en el tratamiento de la hipertensión.

## Modo de realización de la invención

50

## Ejemplo 1

## Método A

55 3-(9H-Fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona, IIb.

A una disolución de 13,47 g de *terc*-butoxido potásico en 40 ml de *terc*-butanol calentaba a  $50^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno, se le agrega gota a gota, durante 30 minutos, una disolución de 18,02 g de fluorenona y 10,01 g de succinodinitrilo en 40 ml de *terc*-butanol. La mezcla de reacción se refluxe durante 60 15 minutos y una vez enfriada, se acidifica con  $\text{HCl}$  6N. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se lava con agua y se calienta a refluxo con 120 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 10% durante 5 horas. Una vez enfriada la mezcla de reacción, se filtra el precipitado y se lava con agua, aislándose 9,14 g de

IIb. P.f. 178-179°C (metanol).

1-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinilmetil]-3-(9*H*-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona, 1g

5 A una suspensión de 3-(9*H*-fluoren-9-iliden)pirrolidin, 2,5-diona (2,54 g) y 1 ml de formaldehído al 35% en 20 ml de etanol, se le adicionan 2,24 g de 1-(*m*-trifluorometilfenil)piperazina. La suspensión resultante se calienta en baño de agua durante 1 hora. Una vez enfriada la mezcla de reacción se precipita con 30 ml de agua, obteniéndose 2,94 g de 1g que se aísla en forma de diclorhidrato. 2H<sub>2</sub>O. P.f. 248-250°C (acetona).

10

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

1-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinilmetil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 178-179°C (acetona), 1a

15

1-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinilmetil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl·H<sub>2</sub>O. P.f. 169-170°C (acetona), 1b

20

1-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinilmetil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. P.f. 153-154°C (acetona-etanol) 1c

1-[4-(*m*-Trifluorometilfenil)-1-piperazinilmetil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 174-175°C (acetona), 1d

25

1-[4-(*p*-Fluorofenil)-1-piperazinilmetil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. P.f. 158-159°C (etanol), 1e

1-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinilmetil]-3-(9*H*-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. 4H<sub>2</sub>O. P.f. 261-262°C (acetona), 1f

30 Ejemplo 2

Método B

1-[2-(4-Fenil-1-piperazinil)etil]-3-(9*H*-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona, 2e

35

A una suspensión de 1,9 ml de 2-cloroacetronitrilo y 9,5 g de carbonato sódico anhidro en 40 ml de acetronitrilo, se le adicionan 4,6 ml de 1-fenilpiperazina. La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra, el disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se cromatografía en columna de gel de sílice, aislándose 4,65 g de 1-cianometil-4-fenilpiperazina.

40

Una disolución de ésta en 14,4 ml de THF anhidro se adiciona gota a gota sobre una suspensión de 1,32 g de LiAlH<sub>4</sub> en 17,3 ml de THF anhidro, mantenida a 27°C y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se refluje durante 3 horas y se mantiene a temperatura ambiente, bajo agitación, toda la noche. Se destruye el exceso de LiAlH<sub>4</sub> por adición de acetato de etilo y etanol. Se filtra el sólido formado bajo atmósfera de nitrógeno, se seca el filtrado sobre MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida.

45

obteniéndose 4,74 g de 1-(2-aminoetil)-4-fenilpiperazina (IV), la cual se utiliza inmediatamente en la siguiente reacción por ser muy hidróscopica.

Una solución de 6,10 g del anhídrido de 3-(9*H*-fluoren-9-iliden)succínico, 4,74 g de 1-(2-aminoetil)-4-fenilpiperazina y 34,6 ml de ácido acético glacial, se calienta a reflujo durante 30 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purifica por sucesivas cromatografías en columna de gel de sílice. El aceite obtenido 2e se aísla en forma de clorhidrato (3,62 g). P.f. 250-252°C (etanol).

50

De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

55

1-[2-(4-Fenil-1-piperazinil)etil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 228-229°C (acetona), 2a

60

1-[2-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinil]etil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 117-118°C (acetona), 2b

1-[2-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 210-211°C

- (acetona), 2c
- 1-[2-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]etil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 216-217°C (acetona), 2d
- 5 1-[2-[4-(o-Tolil)-1-piperazinil]etil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. 2H<sub>2</sub>O. P.f. 258-260°C (metanol), 2f
- 10 1-[2-[4-(o-Metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. P.f. 260-262°C (etanol), 2g
- 1-[2-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]etil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. P.f. 252-253°C, 2h
- 15 1-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 188-189°C (acetona), 3a
- 1-[3-[4-(o-Tolil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 103-105°C (acetona), 3b
- 20 1-[3-[4-(o-Metoxifenil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 129-130°C (acetona), 3c
- 1-[3-[4-(m-Clorofenil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 198-199°C (acetona), 3d
- 25 1-[3-[4-(m-Trifluorometilfenil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 185-186°C (acetona), 3e
- 30 1-[3-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]propil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 217-218°C (acetona), 3f
- 1-[3-(4-Fenil-1-piperazinil)propil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 260-262°C (etanol), 3g
- 35 1-[3-[4-(o-Tolil)-1-piperazinil]propil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 265-267°C (metanol), 3h
- 1-[3-[4-(o-Metoxifenil)-1-piperazinil]propil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 212-215°C (etanol), 3i
- 40 1-[3-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]propil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. P.f. 295-298°C (metanol), 3j
- 45 1-[4-(4-Fenil-1-piperazinil)butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 160-162°C (acetona), 4a
- 1-[4-[4-(o-Tolil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 111-112°C (acetona), 4b
- 50 1-[4-[4-(o-Metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 214-215°C (acetona), 4c
- 1-[4-[4-(m-Clorofenil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 172-173°C (acetona), 4d
- 55 1-[4-[4-(m-Trifluorofenil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 197-198°C (acetona), 4e
- 60 1-[4-[4-(p-Fluorofenil)-1-piperazinil]butil]-3-difenilmetilenpirrolidin-2,5-diona. 2HCl. P.f. 184-185°C (acetona), 4f

1-[4-(4-Fenil-1-piperazinil)butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl.H<sub>2</sub>O. P.f. 198-200°C (etanol), 4g

5 1-[4-[4-(*o*-Tolil)-1-piperazinil]butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 237-240°C (etanol), 4h

1-[4-[4-(*o*-Metoxifenil)-1-piperazinil]butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 176-179°C (etanol), 4i

10 1-[4-[4-(*m*-Clorofenil)-1-piperazinil]butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 185-188°C (etanol), 4j

1-[4-[4-(*p*-Fluorefenil)-1-piperazinil]butil]-3-(9H-fluoren-9-iliden)pirrolidin-2,5-diona. 2HCl. H<sub>2</sub>O. P.f. 170-173°C (etanol), 4k

15 Ejemplo 3

#### Receptor adrenérgico $\alpha_1$

20 Se ha realizado por el procedimiento de Ambrosio y cols., *Neurosci. Lett* **49**, 193 (1984), que consiste en lo siguiente: El animal de experimentación (rata albina, *Rattus norvegicus albinus*) se sacrifica por decapitación. De la cabeza del animal se extirpa la corteza cerebral, que se homogeniza en tampón Tris, utilizando un homogeneizador de aspas (Polytron PT-10). La composición del tampón es Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 a 25°C. El homogeneizado así abtenido se centrifuga a 46.000 x g, durante 10 minutos, a  
25 0-4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento se lava dos veces por resuspensión en el tampón Tris y centrifugación en las mismas condiciones anteriores. El sedimento final se resuspende en tampón Tris. De esta suspensión se reserva parte para valorar proteínas (Lowry y cols., *J. Biol. Chem.* **193**, 265 (1951)), mientras que del grueso de la misma se toman fracciones (aproximadamente 130  $\mu$ g de proteína), que se  
30 adicionan a tubos a los que previamente se ha adicionado tampón Tris únicamente (tubos para determinación de la unión total), una disolución de fentolamina en Tris (concentración final de fentolamina 10  $\mu$ M) (tubos para determinación de la unión inespecífica), o una disolución en Tris del compuesto objeto de investigación (tubos para determinar el posible efecto del compuesto objeto de estudio). Todos los tubos llevan además <sup>3</sup>H-prazosin, concentración final 0,2 nM (el valor de la constante de disociación para la interacción del prazosin con el receptor adrenérgico  $\alpha_1$ ). Los tubos así dispuestos se incuban durante  
35 30 min, a 25°C. Finalizada la incubación, la separación del <sup>3</sup>H-prazosin unido al receptor del <sup>3</sup>H-prazosin libre presente en el medio de incubación se realiza por filtración a vacío, utilizando un aparato de filtración múltiple (Brandel). Los filtros con el <sup>3</sup>H-prazosin unido al receptor se secan a 60°C, 60 min, tra lo cual se someten a espectrometría de centelleo líquido (Aquasol como líquido de centelleo, contador LKB-Wallac, 47% de eficacia de conteo).

40 En el caso de compuestos activos su IC<sub>50</sub> (concentración a la cual la unión específica de radioligando es un 50% del total) se ha determinado con seis concentraciones del compuesto investigado. El cálculo de la IC<sub>50</sub> se ha realizado mediante regresión no lineal de la curva de desplazamiento obtenida, utilizando el programa InPlot (GraphPad). La conversión de IC<sub>50</sub> a K<sub>i</sub> se ha llevado a cabo con la ecuación K<sub>i</sub> =  
45 IC<sub>50</sub>/(1 + L/K<sub>D</sub>) (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* **22**, 3099 (1973)), donde L es la concentración de radioligando y K<sub>D</sub> su constante de disociación.

#### Receptor serotoninérgico 5-HT<sub>1A</sub>

50 Se ha seguido el procedimiento de Gozlan y cols., *Nature* **305**, 140 (1983). Para la obtención de la corteza cerebral se procede de igual modo a como se ha descrito para los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ . La corteza cerebral se homogeniza en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 a 25°C y se centrifuga a 18000 x g durante 20 min, a 4°C. El sobrenadante se desprecia y el sedimento se lava dos veces mediante resuspensión y centrifugación en las condiciones descritas. Después del tercer lavado el  
55 sedimento resuspendido se incuba a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugan nuevamente y el sedimento se resuspende en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl con MgSO<sub>4</sub> 5 mM y EDTA 0,5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de 100  $\mu$ l de la suspensión final de las membranas (5 mg de proteína/ml) se incuban durante 10 min a 37°C con <sup>3</sup>H-8-OH-DPAT 0,6 nM, en presencia o ausencia del compuesto objeto de estudio, en un volumen final de 1,2 ml de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. La unión no  
60 específica se determina con serotonina 10  $\mu$ M. La finalización de la incubación y la determinación de IC<sub>50</sub> y K<sub>i</sub> se ha realizado como se ha descrito para el receptor adrenérgico  $\alpha_1$ .

Los resultados obtenidos se facilitan en la Tabla 1, junto con la bupiriona como referencia.

TABLA 1

*Afinidad de los compuestos de estructura general I por los receptores  
5-HT<sub>1A</sub> y  $\alpha_1$*

Compuesto	K <sub>i</sub> ± EE (nM)	
	5-HT <sub>1A</sub>	$\alpha_1$
1a	102±26	>1000
1b	93,8±4,4	>1000
1c	49,4±8,0	392±44
1d	59,6±4,3	>1000
1e	>1000	746±13
1f	83,2±13,6	585±3
1g	44,1±6,1	>1000
2a	>1000	214±24
2b	46,6±2,5	23,2±7,6
2c	286±50	71,5±0,2
2d	>1000	529±19
2e	>1000	196±25
2f	>1000	414±34
2g	>1000	57,9±6,1
2h	>1000	56,2±1,5
3a	>1000	5,7±0,2
3b	160±60	13,1±0,4
3c	665±21	8,1±1,1
3d	127±12	39,2±7,5
3e	>1000	62,7±0,1
3f	>1000	8,3±1,1±



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50

TABLA 1 (Continuación)  
Afinidad de los compuestos de estructura general I por los receptores  
5-HT<sub>1A</sub> y  $\alpha_1$

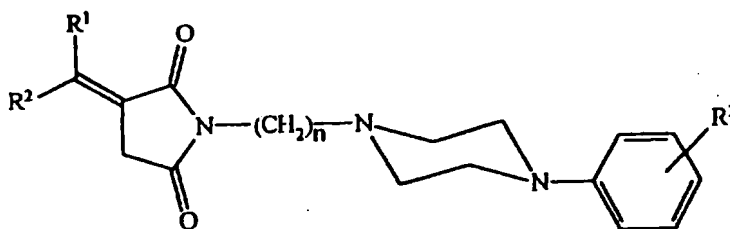
Compuesto	K <sub>i</sub> ± EE (nM)	
	5-HT <sub>1A</sub>	$\alpha_1$
3g	>1000	646±46
3h	>1000	113±0,5
3i	37,1±4,6	161±2,5
3j	>1000	61,0±8,2
4a	125±36	6,3±0,8
4b	145±57	43,0±6,0
4c	13,4±3,3	14,4±1,4
4d	39,3±8,9	16,4±1,8
4e	15,8±2,6	60,5±18,5
4f	3,3±0,3	51,8±1,1
4g	14,5±3,0	60,7±3,9
4h	13,5±4,5	22,1±0,6
4i	9,0±3,2	10,1±4,0
4j	72,0±19,3	249±3
4k	>1000	266±0,5
bupiriona	16,0±1,0	482±40

55  
60

Los términos en que se ha descrito esta memoria deberán ser tomados siempre con carácter amplio y no limitativo.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general I

**I**

en la que:

- 20  $R^1$  y  $R^2$  son fenilo o bifenil-2,2-diilo; n es igual a 1, 2, 3 ó 4;  $R^3$  es hidrógeno, alquilo, halógeno, trifluorometilo o alcoxi.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  son fenilos; n es uno y  $R^3$  es metilo, metoxi, fluoro, cloro o trifluorometilo.
- 25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  es bifenil-2,2-diilo; n es uno y  $R^3$  es cloro o trifluorometilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  son fenilos; n es dos y  $R^3$  es hidrógeno, metilo, metoxi o fluoro.
- 30 5. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  es bifenil-2,2-diilo; n es dos y  $R^3$  es hidrógeno, metilo, metoxi o fluoro.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  son fenilos, n es tres y  $R^3$  es hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro o trifluorometilo.
- 35 7. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  es bifenil-2,2-diilo; n es tres y  $R^3$  es hidrógeno, metilo, metoxi o fluoro.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  son fenilos; n es cuatro y  $R^3$  es hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro o trifluorometilo.
- 40 9. Un compuesto según la reivindicación 1, donde  $R^1$  y  $R^2$  es bifenil-2,2-diilo; n es cuatro y  $R^3$  es hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro o cloro.
- 45 10. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I en donde n es igual a uno, caracterizado por la reacción de la imida II con formaldehído y arilpiperazinas.
11. Un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I en donde n es igual a dos, tres o cuatro, caracterizado por la reacción del anhídrido III con 1-( $\omega$ -aminoalquil) -4-arilpiperazinas (IV).



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 094 690

⑫ N.º solicitud: 9402396

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 22.11.94

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: C07D 207/452 // A61K 31/495

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP-109562-A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD) 30.05.84 * Reivindicación 2 *	1-7
A	EP-0082402-A (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD) 29.06.83 * Todo el documento *	1-7
A	YEVICH, J.P. y col. Buspirone Analogues. 1. Structure-Activity Relationships in a Series of N-Aryl- and Heteroaryl piperazine Derivatives. J. Med. Chem. 1983, Vol. 26, Nº 2, páginas 194-203 * Ejemplos 22,23,25,26,28,29 *	1-7
A	MOKROSZ, M.J. y col. 1-(2-METHOXYPHENYL)-4-(4-SUCCINIMIDO)BUTYLPIPERAZINE (MM-77): A NEW, POTENT, POSTSYNAPTIC ANTAGONIST OF 5-HT <sub>1A</sub> RECEPTORS. Medical Chemistry Research, 1994, Vol. 4, páginas 161-169 * Estructura 9 *	1-7

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
18.10.96

Examinador  
E. Albarrán Gómez

Página  
1/1